

8h2 PCT -

PCT / EP04 / 03685

MODULARIO
LCA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

EP04 / 03685

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 13 JUL 2004

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale

MI2003 A 000826



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

EP/04/3685

Inoltre Atto di Designazione degli Inventori depositata alla Camera di Commercio di Milano n. MIR001355
il 27.05.2003 (pag. 1).

29 APR. 2004

oma, li

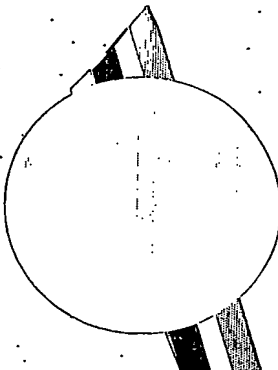
PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

[Signature]

D.ssa Paola DI CINTIO



BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **UNIART CORPORATION**Residenza **Dublino (Irlanda) - IE**

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri**

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**via **Rossini**n. **8**città **Milano**cap **20122**(prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via n. città cap (prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci)

gruppo/sottogruppo

"Composizione farmaceutica contenente interferone per il trattamento delle infezioni da HPV"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) 3)
2) 4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) 2) 3) 4)

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI PRODOTTA CULTURE DI MICROORGANISMI, Uscita/Ingresso

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)	<input checked="" type="checkbox"/>	PROV	n. pag.	07	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)....
Doc. 2)	<input checked="" type="checkbox"/>	PROV	n. tav.		disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).....
Doc. 3)	<input checked="" type="checkbox"/>	RIS			lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale.....
Doc. 4)	<input checked="" type="checkbox"/>	RIS			designazione inventore.....
Doc. 5)	<input checked="" type="checkbox"/>	RIS			documenti di priorità con traduzione in italiano.....
Doc. 6)	<input checked="" type="checkbox"/>	RIS			autorizzazione o atto di cessione.....
Doc. 7)	<input checked="" type="checkbox"/>				nominativo completo del richiedente.....

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL **18/04/2003**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Banfi Paolo

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO MILANO**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000826

Reg. A.

codice **15**L'anno **DUEMILATRE**

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto, con fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL RA**INFORMATO DEL CONTENUTO DELLA****CIRCOLARE N. 423 DEL 01/02/2003****DI LETTERA D'INCARICO**

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003 A000826

REG. A

DATA DI DEPOSITO

18042003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

"Composizione farmaceutica contenente interferone per il trattamento
delle infezioni da HPV"

L. RIASSUNTO

Si descrive una composizione farmaceutica liquida contenente interferone per somministrazione perorale e il suo uso nel trattamento delle infezioni da HPV.

M. DISEGNO

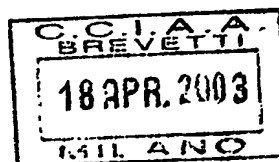


M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

nc "COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CONTENENTE INTERFERONE
PER IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DA HPV"

a nome : UNIHART CORPORATION

con sede in : Dublino (Irlanda)



* * *

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica liquida per somministrazione perorale contenente interferone, da utilizzare nel trattamento delle infezioni causate da papilloma virus (HPV).

INTRODUZIONE

A tutt'oggi sono stati identificati circa 120 tipi di papillomavirus che infettano l'uomo (HPV) causando una proliferazione epiteliale o fibroepiteliale della cute o delle mucose che si manifesta con verruche o lesioni condilomatose. Tra le patologie più diffuse causate da HPV vi sono le infezioni del tratto genitale, che in certi casi possono dare origine a neoplasie, quali il carcinoma squamoso e l'adenocarcinoma del collo dell'utero. Nell'ambito di uno studio multicentrico condotto in diversi paesi, si è constatato che due tipi di HPV, il 16 e il 18, sono responsabili del 70% dei casi di carcinoma squamoso dell'utero, mentre altri tipi di HPV sono associati a diversi tumori epiteliali dell'utero.

Poiché l'infezione da papillomavirus è persistente e difficile da eradicare, il trattamento terapeutico deve essere ripetuto e i pazienti devono essere monitorati nel tempo per la presenza di recidive o lo sviluppo di lesioni pre-cancerose.

Dal momento che il virus si concentra a livello delle lesioni, il

trattamento terapeutico d'elezione è mirato a controllare la diffusione dell'infezione attraverso la rimozione delle verruche o delle lesioni precancerose visibili, mediante applicazione topica di sostanze medicamentose, laser terapia, crioterapia, interventi chirurgici. Tuttavia, questi trattamenti non garantiscono la completa eliminazione del virus, che può così riattivare il processo infettivo.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato un metodo per il trattamento delle infezioni da HPV in cui viene somministrata al soggetto affetto da HPV una composizione farmaceutica liquida contenente bassi dosaggi di interferone per via perorale. Tale trattamento si è dimostrato particolarmente efficace, consentendo l'eliminazione totale del virus dopo poche applicazioni.

E' pertanto oggetto dell'invenzione l'uso di interferone per la preparazione di una composizione farmaceutica liquida idonea alla somministrazione perorale, da utilizzare nel trattamento delle infezioni da HPV. Esempi di composizioni secondo l'invenzione sono soluzioni, sospensioni, sciroppi, dispersioni o altre forme liquide orali contenenti eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili. Sono preferite soluzioni acquose contenenti opportuni agenti tamponanti, sali ed eventualmente agenti stabilizzanti, edulcoranti, aromi o cosolventi.

Il contenuto di interferone nella composizione può variare da 100 a 500 UI/ml, preferibilmente è di circa 150 UI/ml. Lo schema posologico ottimale prevede la somministrazione di dosi da 0,5 a 10 ml, preferibilmente 1 ml per una o più volte al giorno, in modo da garantire un apporto giornaliero di interferone compreso tra 150 e 15000 UI. Il dosaggio giornaliero può essere

modificato in funzione della gravità della malattia, delle condizioni generali di salute del paziente, e di altri parametri variabili da caso a caso. L'interferone può essere di sintesi (ricombinante) o, preferibilmente, naturale, potendo quest'ultimo contenere diverse forme (α , β , χ) e sottotipi. L'interferone umano naturale, preferibilmente la sua forma α , può essere prodotto o purificato da colture di leucociti o linfociti, secondo procedure note, come descritto in US4732683; Cantell K. And Hirvonen S., Texas Reports on Biology and Medicine, vol. 35, p. 138, 1977; Zoon K. C. et al., Science 207, p. 527, 1980.

La somministrazione di interferone per via perorale assicura l'immediata disponibilità del principio attivo e l'assunzione della dose desiderata, aumenta la compliance del paziente e, non meno importante dal punto di vista industriale, permette il contenimento dei costi di preparazione, conservazione e distribuzione del prodotto rispetto alle formulazioni di interferone attualmente in uso.

L'efficacia del trattamento secondo l'invenzione è stata sperimentata in uno studio clinico condotto su un gruppo di donne con diagnosi certa di infezione da HPV, a cui è stata somministrata una soluzione di interferone-alfa umano a 150 IU/dose per un periodo minimo di 90 giorni. Il trattamento è risultato efficace nel ridurre gradualmente la carica virale, fino alla totale eliminazione del virus. Le differenze registrate nelle risposte possono essere dovute alla diversa carica virale iniziale, al genotipo virale o alla risposta immunitaria del paziente.

I dettagli dello studio sono riportati nel seguente esempio.

ESEMPIO – studio clinico

10 pazienti risultate positive al test HPV, alle quali è stata

successivamente confermata l'infezione da HPV non accompagnata da malattie immunologiche, sono state sottoposte a terapia con interferone- α naturale umano a basso dosaggio per via perorale. Si è utilizzata una soluzione acquosa, suddivisa in flaconcini da 1 ml, contenente 150 IU/ml di interferone- α naturale umano sciolto in salina, con aggiunta di albumina come stabilizzante. Il trattamento prevedeva la somministrazione di un flacone al giorno per 90 giorni più ulteriori 90 giorni, se necessario.

Ai giorni 0, 30, 60, 90 180 e 360 dall'inizio del trattamento a ciascuna paziente è stato prelevato un campione di cervice utilizzando un HC Cervical Sampler; il campione è stato successivamente analizzato con il kit Hybrid Capture II e i test 2HPV e CT/GC DNA della Digene Corporation (USA).

Brevemente, il test Hybrid Capture II (HCII) [Venturoli et al., J. Clin. Virol. 2002] è un saggio di ibridazione in fase liquida che utilizza un pool di sonde a RNA in grado di riconoscere 13 HPV ad alto rischio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) ed un pool di sonde ad RNA in grado di riconoscere 5 HPV a basso rischio (6, 11, 42, 43, 44). L'ibrido DNA/RNA, catturato su piastra mediante anticorpi anti-doppia catena, viene visualizzato mediante amplificazione del segnale chemiluminescente.

Il kit Hybrid Capture II è stato impiegato per la ricerca dell'HPV lesionale, mentre per il dosaggio e la valutazione semiquantitativa del numero di copie di DNA virale nel campione in esame (riferito a 100.000 cellule) si è utilizzato il test PCR-ELISA (J. Clin. Pathol.: 1998; 51: 143-148, come modificato in J. Clin. Pathol.: 2001; 54:377-380).

Brevemente, il test di PCR-ELISA consiste in una PCR con primer di consenso (MY11-MY09) in grado di amplificare 30 genotipi di HPV ad alto e



basso rischio. I prodotti di amplificazione, marcati con digossigenina durante la reazione di amplificazione, sono poi ibridati separatamente con sonde biotinilate specifiche per 7 HPV a basso (HPV 6, 11, 40, 42, 53, 54, 57) e/o 11 ad alto rischio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59) catturati su micropiastre streptavidinate e visualizzati mediante metodo immunoenzimatico (ELISA). Un'aliquota dell'amplificato viene comunque analizzata in elettroforesi per visualizzare gli HPV amplificati ma non tipizzati con le sonde disponibili. Viene sempre inserito in PCR-ELISA un controllo di amplificazione (β -globina).

Tale test fornisce una valutazione semiquantitativa del numero di copie di DNA virale nel campione in quanto viene valutato il numero di cellule presenti inizialmente nel campione citologico cervicale e vengono costruite curve di calibrazione esterne per ciascun genotipo virale.

I risultati sono riportati nella seguente tabella:

Paz. n°	HPV-tipo	HPV Giorno 0 Index value	HPV Giorno 30 Index value	HPV Giorno 60 Index value	HPV Giorno 90 Index value	HPV Giorno 180 Index value	HPV Giorno 360 Index value
1	6	11.000	5.300	350	-----	-----	-----
2	53	70	60	-----	-----	-----	-----
3	11	250	200	50	-----	-----	-----
4	6	120.000	52.500	400	90	-----	-----
5	6	20.000	13.000	150	50	-----	-----
6	42	450	250	-----	-----	-----	-----
7	11	250.000	110.000	800	60	-----	-----
8	6	2.500	1.650	180	-----	-----	-----
9	11	25.000	12.000	250	-----	-----	-----
10	54	900	600	100	-----	-----	-----

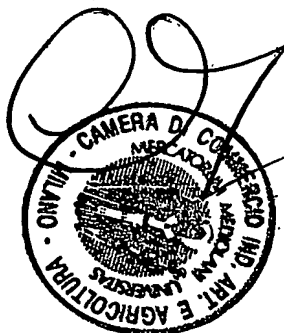
Dai dati in tabella risulta che al controllo del 90° giorno (fine del trattamento) 7/10 pazienti (1,2,3,6,8,9,10) azzerano la carica virale mentre 3/10 (4,5,7) riducono solo significativamente la carica virale e continuano il trattamento per altri 90 giorni. Ai controlli di follow up ai giorni 180 e 360, tutte le pazienti risultano negative al test HPV.

RIVENDICAZIONI

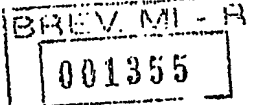
1. Uso di interferone umano per la preparazione di una composizione farmaceutica liquida per somministrazione perorale, da utilizzare nel trattamento delle infezioni da HPV.
2. Uso di interferone, in quantità comprese tra 100 e 500 UI/ml, secondo la rivendicazione 1.
3. Uso di interferone secondo la rivendicazione 2, dove detta quantità è di 150 UI/ml.
4. Uso di interferone umano naturale o ricombinante secondo le rivendicazioni 1-3.
5. Uso di interferone alfa naturale secondo la rivendicazione 4.
6. Uso di interferone secondo la rivendicazione 1, dove detta composizione farmaceutica liquida è in forma di soluzione acquosa.
7. Uso di interferone secondo la rivendicazione 1, per il trattamento delle infezioni del tratto genitale.
8. Uso di interferone secondo la rivendicazione 7, per il trattamento di verruche o lesioni condilomatose delle mucose del tratto genitale.

Milano, 18 aprile 2003

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Braeco Minoja S.r.l.



ATTO DI DESIGNAZIONE DEGLI INVENTORI



I sottoscritti Signori Bianchetti Giuseppe ed altri di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. (vedi lettera d'incarico), Via Rossini, 8 - Milano, mandatari della Società **UNIHART CORPORATION**, con sede a Dublino (Irlanda)

dichiarano

che l'inventore della domanda di brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

"Composizione farmaceutica contenente interferone per il trattamento delle infezioni da HPV"

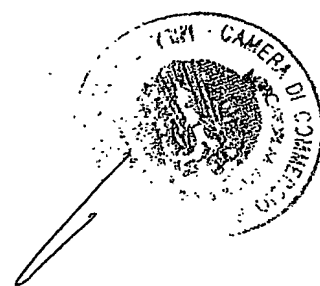
depositata in data 18 aprile 2003 al No. MI2003A000826



è il Signor:

- **Tarro Giulio**

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**